

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N° _____

THÈSE

864

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Nathan BLACKMAN

Bachelor of Science

Né le 3 Septembre 1906, à Proskurov (Russie)

ETIOLOGIE
DE LA
SCLEROSE EN PLAQUES

(RECHERCHES SUR LE FACTEUR INFECTIEUX
PAR LES METHODES D'IMPREGNATION ARGENTIQUES)

Président : M. HENRI CLAUDE, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552420_0033

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Nathan BLACKMAN

Bachelor of Science

Né le 3 Septembre 1906, à Proskurov (Russie)

ETIOLOGIE

DE LA

SCLEROSE EN PLAQUES

(RECHERCHES SUR LE FACTEUR INFECTIEUX
PAR LES METHODES D'IMPREGNATION ARGENTIQUES)

Président : M. HENRI CLAUDE, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1936

I. — PROFESSEURS

LE DOYEN..... G. ROUSSY

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robrt DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIA.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale... .	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
»	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.
Professeurs sans chaire	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) .	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgic.
BULLIARD	Histologie.	MII J. LEVY.....	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
FEY	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	OBERLING	Anat. pathologique.
GASTINEL	Bactériologie.	PETIT-DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgic.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.	PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
GAYET	Physiologie.	PORTES	Obstétrique.
GIROUD	Histologie.	RICHET	Physiologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	SANNIE	Chimie biologique.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.	SENEQUE	Pathologie chirurgic
HAZARD	Pharmacologie.	TROISIER	Pathol. expérimentale
HUGUENIN	Anat. pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.	VIGNES	Obstétrique.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgic.
LACOMME	Obstétrique.	Jstin BESANÇON	Hydrologie.
LANTUEJOUL	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
AGLAVE	Pathologie chirurgic.	LEROUX	Anat. pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE ...	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI		BASSET	
ALAJOUANINE		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY	Clinique médicale.	MOURE	Clinique Chirurgicale.
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLERY- RADOT		ECALLE	
SEZARY		GUENIOT	
		LE LORIER	
		LEVY-SOLAL	
		METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Humble remerciement des grands sacrifices qu'il a faits pour moi.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR HENRI CLAUDE

Professeur de clinique des maladies mentales et de l'encéphale

Médecin de l'Asile Sainte-Anne

Membre de l'Académie de Médecine

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre immense reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR TRACY J. PUTNAM

Harvard Medical School

Dont nous ne saurions oublier les excellents conseils et l'aide active apportée à l'achèvement de ces recherches. Qu'il veuille bien nous permettre de le remercier très sincèrement.

A M. LE DOCTEUR PAUL GUIRAUD
Médecin-Chef des Asiles de la Seine

*Nous sommes heureux de le remercier du
bon accueil que, durant tout notre sé-
jour, nous avons trouvé dans son ser-
vice.*

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ
DANS LA RÉALISATION DE CE TRAVAIL

AU DOCTEUR JACQUES DELMOND
Interne des Asiles de la Seine

A M. MARCEL HERPE
Chef de Laboratoire à l'Asile Sainte-Anne
Ancien Interne des Asiles publics

Nous tenons à exprimer notre gratitude à

MISS LILIAN B. MINER

*Pendant de longues années, elle nous a
prodigué sa bienveillance illimitée.
Elle nous a aidé de ses conseils et a
toujours su encourager nos efforts.*

Nous voulons également remercier

Mlle SUZANNE NEUKIRCHER

*Pour sa collaboration à l'établissement
de l'index bibliographique.*

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction	9
II. Nature infectieuse ou non infectieuse de la maladie	11
III. Recherches expérimentales sur des animaux	17
IV. Recherche des spirochètes à l'ultramicroscope	22
V. Recherches par les méthodes d'imprégnation argentique	24
A. <i>Inclusions intracellulaires de Guiraud</i>	24
B. <i>Recherches des spirochètes par l'imprégnation argentique</i>	26
C. <i>Cellules argentophilles ou argentiques ; (Silberzellen de Steiner)</i>	28
VI. Recherches personnelles	33
VII. Discussion	44
VIII. Appendice	52
IX. CONCLUSIONS	57
X. BIBLIOGRAPHIE	61
XI. Table d'Auteurs	64

DU MEME AUTEUR :

1. L. Acidophilus in patients with mental diseases (en collaboration avec N. Kopeloff et B. Mc Ginn.). Psych. quarterly, vol. V, p. 663, 1931.
2. A new petri dish holder for counting and fishing colonies (en collaboration avec N. Kopeloff). The J. of laboratory and clinical med., vol. XVII, p. 85, 1931.
3. Incidence of Lactobacillus acidophilus in adulte. J. infect. dis., n° 50, p. 426, 1932.
4. « Asexualization » of the plasmodium in induced malaria (en collaboration avec N. Kopeloff et B. Mc Ginn). American J. of the med. sciences, vol CLXXXIV, p. 262, 1932.
5. Spirochaetal findings in the brains of paretics treated with malaria (en collaboration avec N. Kopeloff). American J. of psych., vol. XIII, p. 21, 1933.
6. Silver cells (Steiner's method) in multiple sclerosis compared with their presence in other diseases (en collaboration avec N. Kopeloff). Arch. of neurol. and psych., vol. 34, p. 1297, 1935.
7. The nature of the silver cells occurring in multiple sclerosis and other diseases (en collaboration avec Tracy J. Putnam). Arch. of neurol. and psych. (sous presse).

I. — INTRODUCTION

L'étiologie de la sclérose en plaques demeure une question d'actualité. En ce qui concerne maintes maladies du système nerveux central, des contributions importantes sont venues élucider le mystère étiologique. La sclérose en plaques reste en son essence aussi peu connue somme toute qu'à l'époque où elle a été décrite pour la première fois par Cruveilhier (1) en 1832. C'est lui qui nous a apporté sa description clinique et qui a décrit les plaques dans la moëlle. Rokitansky, puis Rindfleisch ont décrit l'épaississement des vaisseaux sanguins, l'infiltration périvasculaire et les cellules chargées de vacuoles graisseuses. Puis nous arrivons à la grande époque de Charcot. Ses descriptions magistrales contiennent la base de nos connaissances actuelles sur cette maladie qui, suivant M. le Professeur Guillaumin, est une des affections les plus fréquentes du système nerveux. Et cependant, malgré sa fréquence et en dépit des travaux nombreux des divers chercheurs, nos connaissances sur la nature étiologique de cette maladie ne sont pas devenues plus claires. Au contraire, les diverses recherches ont abouti à des résultats négatifs. Quelques échecs retentissants de certaines théories ont assombri les horizons et les perspectives des investigateurs.

Par cette contribution modeste j'espère, en éclaircissant l'état actuel de nos connaissances sur les méthodes employées, avoir fait œuvre utile. Ces recherches ont été conduites à l'aide des méthodes

argentiques. Il m'a semblé que le moment était propice pour publier cette contribution, si incomplète soit-elle. Les méthodes d'imprégnation par l'argent ont été critiquées injustement. Et cependant l'on n'a pas perdu le souvenir du scepticisme qui entourait l'origine syphilitique de la paralysie générale avant la découverte des spirochètes par Noguchi. Même actuellement n'y a-t-il pas encore des sceptiques qui nient leur présence dans le tissu nerveux ? Et cela seulement parce que la difficulté de la technique, jointe à la rareté des foyers parasitaires empêche de retrouver les spirochètes à coup sûr, chaque fois que la coloration est entreprise. Dans la sclérose en plaques le problème est encore plus compliqué, les trouvailles étant plus rares, il faut une dépense d'énergie et une persévérance encore plus considérables pour avoir des résultats positifs.

Le présent travail a été entrepris tout d'abord au N. Y. State Psychiatrique Institute et continué au laboratoire du service de Neurologie de l'Université de Harvard, Boston City Hospital, grâce aux fonds de recherche sur la sclérose en plaques de la Faculté de Médecine de Harvard. Il a été poursuivi à Paris dans le laboratoire du Docteur Paul Guiraud à l'Asile Clinique Ste-Anne. Nous exprimons à M. le Docteur Paul Guiraud notre bien vive reconnaissance pour nous avoir ouvert son service et nous avoir fait bénéficier de ses avis particulièrement précieux.

II. — NATURE INFECTIEUSE OU NON INFECTIEUSE DE LA MALADIE

Depuis Pierre Marie la notion de la nature infectieuse de la sclérose en plaques a dominé les pensées de tous les chercheurs. En face de tant d'échecs expérimentaux il nous a semblé utile de récapituler les raisons qui ont milité en faveur d'une étiologie infectieuse. Avant d'entreprendre l'exposé des recherches sur les facteurs infectieux de la sclérose en plaques, nous nous permettrons de donner un aperçu très succinct des aspects anatomo-cliniques rencontrés.

I. — *Données cliniques.*

Les signes infectieux dans une affection du système nerveux central ne se traduisent pas par des ensembles de symptômes identiques à ceux des infections touchant les autres organes. C'est ainsi que la fièvre est assez inconstante au cours de la sclérose en plaques ; même dans les accès aigus, il est bien rare que la température monte au-dessus de $37,4^{\circ}$ — 38° . Mais, par contre, les rémissions et récidives, l'extrême mobilité, la variabilité des signes neurologiques au cours de la maladie et la fréquence des névrites rétro-bulbaires, font penser à une maladie chronique ressemblant dans son évolution à la syphilis méningo-vasculaire, à la tuberculose pulmonaire, et aux autres maladies chroniques. La possibilité de cas familiaux de sclérose en plaques, l'ins-

tallation des premiers symptômes ou leur exacerbation à la suite d'exposition au froid, de traumatisme, ou de l'accouchement suggèrent la notion d'un processus infectieux réactivé par divers événements physio-pathologiques. De toute façon, malgré la fugacité et l'inconstance de ces signes, l'uniformité générale du tableau clinique et son évolution fatale ne laissent subsister que peu de doutes sur son unité clinique.

2. — *Données anatomo-pathologiques.*

Les lésions caractéristiques de la sclérose en plaques nous sont connues depuis les descriptions initiales de Cruveilhier. La démyélinisation massive avec préservation des cylindraxes, la prolifération de la névroglie cellulaire et fibrillaire, les surcharges cellulaires par vacuoles graisseuses, l'épaississement des parois vasculaires, la forte infiltration périvasculaire ont été constatés depuis fort longtemps. Des gradations ou stade successifs dans le cours évolutif de ces lésions sont fréquemment observés :

A. *Plaques récentes.*

La démyélinisation est souvent périvasculaire. Chaque plaque est centrée par un vaisseau. Les cylindraxes montrent fort peu de raréfaction ou de massues terminales ou d'autres signes de dégénérescence. On observe une prolifération de la névroglie microglie au centre de la plaque, de la névroglie fibrillaire et protoplasmique à la périphérie. Des cellules chargées de vacuoles graisseuses se montrent abondantes dans le parenchyme ainsi qu'à proximité des vaisseaux. Les plaques sont surtout

réparties dans les régions périventriculaires et le chiasma, ainsi que dans la moëlle et le bulbe ; disséminées dans la substance blanche, elles montrent une distribution plus ou moins symétrique.

B. Plaques anciennes.

Des altérations vasculaires prédominant. On observe un épaississement des parois et une forte infiltration périvasculaire par des lymphocytes et des rares plasmocytes. L'atteinte des cylindraxes et la sclérose glio-fibrillaire sont plus marquées.

Les recherches classiques de notre Maître M. le Professeur Claude (2) qui a reproduit chez le chien, par l'injection répétée de toxine tétanique, des lésions analogues à celles de la sclérose en plaques, ont démontré le caractère général et non spécifique de ces lésions. L'image pathologique du tissu noble serait d'aspect semblable quelle que soit la nature pathogène. Putnam (3) et ses collaborateurs sont arrivés à la même conclusion après avoir repris les travaux de H. Claude. Ils ont de plus réussi à reproduire ces lésions par divers produits toxiques ainsi que par l'oblitération veineuse. Leurs recherches corroborent les travaux de mon Maître sur la production expérimentale des plaques semblables aux lésions de sclérose en plaques.

Les infiltrations inflammatoires, auxquelles on a attaché autrefois tant d'importance pour l'explication étiologique ont été mises en doute. Cone et Barrera (4), en créant un infarctus aseptique du cerveau, ont retrouvé des collections périvasculaires de cellules inflammatoires. Feuillet et Thiers (5) ont constaté une infiltration leucocytaire dans le sys-

tème nerveux central à la suite d'injections répétées de peptone. Ils interprètent cette infiltration comme une réaction anaphylactique, étant donné l'absence de toute lésion de l'élément nerveux, ou d'un agent microbien quelconque. Ivan Bertrand (6) pense que les produits de désintégration myélinique peuvent causer, par irritation, la réaction mésodermique qui sera, dans ces cas, secondaire au processus irritatif. Il décrit un double processus de périvascularite : d'une part des néoformations lymphoïdes, d'autre part processus d'évacuation des produits dégénératifs. Dans la sclérose en plaques il y a une réaction mixte : les accidents aigus récents donnent lieu à la métaplasie lympho-vasculaire, tandis que dans les lésions de longue durée ce ne sont que les cellules vectrices de substances dégénératives qui demeurent. L'auteur souligne la fréquence des périvascularites dans toute atteinte des centres nerveux, leur rôle dans la désintégration active du tissu noble et il nie la possibilité d'y voir l'indice d'une réaction vis-à-vis d'un agent microbien. Grinker et Bassoe (7) pensent que la réaction mésodermique peut bien être secondaire à la destruction des éléments nerveux ; ils ne croient pas être autorisés à inférer de l'aspect histologique des tissus des conclusions relatives à l'étiologie.

Une autre preuve de la non spécificité des lésions anatomo-pathologiques a été récemment apportée par Putnam (8). Par une étude comparative de cas d'encéphalomyélite post-rubéolique et de cas de sclérose en plaques, il constate des ressemblances anatomiques frappantes. Dans les deux maladies on observe la démyélinisation, la destruction des cylindraxes, l'infiltration péri-vasculaire par des lymphocytes et de la microglie, la prolifération des astrocytes et de la névroglie. C'est le degré et l'inten-

tensité de la prolifération de la névroglie dans les cas de sclérose en plaques qui différencient l'aspect histologique de ces deux affections. L'auteur explique l'intensité de la sclérose par la plus longue durée évolutive de la sclérose en plaques.

Ainsi nous voyons l'anatomie pathologique nous conduire à des analogies pleines d'intérêt et d'avenir scientifique, mais qui, tout en augmentant la complexité des faits, n'arrivent pas à les résoudre de façon satisfaisante.

3. — *Données sérologiques.*

La réaction du benjoin colloïdal élaborée par le professeur Guillaïn qui nous apporte une aide si efficace pour le diagnostic de la sclérose en plaques, peut-elle nous aider à entrevoir la nature étiologique de cette affection ? Nous ne le croyons guère. La réaction de fixation du complément, décrite récemment par Sachs et Steiner (9) ne nous apporte pas, nous semble-t-il, plus de secours. La non-spécificité de ces réactions a été démontrée largement à propos de réactions analogues pour la syphilis. Merritt (10) dans une étude très détaillée de 968 cas, note l'augmentation des cellules lymphocytaires et du taux des protéines dans le liquide céphalo-rachidien. 20 % de ces cas seulement ont eu un liquide céphalo-rachidien absolument normal. Dans 28 % des cas on note la pléiocytose (6 à 40 cellules). Le taux des protéines est normal dans 45 %. La réaction de l'or colloïdal est positive dans 71 % des cas. Toutes ces études et constatations sérologiques sont d'un intérêt considérable en ce qui concerne la symptomatologie clinique, mais elles ne permettent pas de trancher définitivement la question de savoir si la maladie reçoit ou non une origine infectieuse.

Ce court exposé des données cliniques et anatomo-pathologiques, si bref et incomplet soit-il suffit cependant à montrer toutes les incertitudes entravant le problème et l'impossibilité présente de parvenir à une solution définitive. Ce problème défie les meilleurs chercheurs, en même temps qu'il remet la question de l'unité clinique de la sclérose en plaques à l'ordre du jour.

III. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR DIVERS ANIMAUX

La littérature de ces recherches est déjà amplement connue. Je me bornerai donc à mentionner quelques-uns des travaux les plus importants.

Bulloc (11), en 1913, a pour la première fois constaté la paralysie du train postérieur, chez le lapin, à qui l'on a injecté du liquide céphalo-rachidien d'un cas aigu de sclérose en plaques. Il a pensé avoir affaire à un virus filtrant. C'est ainsi que l'inoculation du L.C.R. de cet animal à un autre lapin a fait apparaître une parésie passagère des pattes arrières.

Kuhn et Steiner (12), en 1917, décrivent une spirochète dans le sang et le foie des lapins inoculés par du L.C.R. de malades atteints de sclérose en plaques.

Simons (13) constate, après injection du L.C.R., des signes de parésie, puis la mort des lapins inoculés. Mais toutes les recherches complémentaires, soit anatomiques, soit bactériologiques restèrent négatives.

Kalberlah (14), en 1921, trouve des spirochètes dans le sang des lapins inoculés.

Gye (née Bulloc) (15), en 1921, répète ses recherches antérieures sur une plus grande échelle. Sur 17 lapins parmi 129 inoculés, et sur 9 cobayes entre 15, l'on observa des paralysies transitoires.

Adams (16) décrit des symptômes nerveux chez 5 lapins, sur une série de 15 injectés par L.C.R.,

ainsi que chez deux lapins sur 6 inoculés avec une émulsion de tissu cérébral.

Adams, Blaclock et Mc-Luskie (17), en 1925, décrivent des spirochètes chez des singes et des lapins inoculés par le L.C.R. des malades. Cependant chez les animaux témoins les mêmes formes spirillaires ont été constatées.

Kauffman (18) produit une paralysie spasmodique chez deux cobayes. Chez l'homme même, dans le sang des malades, il observe des pseudo-spirochètes, dus à l'hémolyse sanguine, mais aucune trace de vrais spirochètes.

Nous citerons en outre quelques travaux parmi les innombrables publications où les résultats ont été entièrement négatifs.

Birley et Dudgeon (19) : résultats négatifs par l'inoculation intra-cérébrale. La coloration par le Giemsa, ainsi que les cultures sur le milieu de Noguchi sont également négatifs.

Dudgeon et Teague (20) inoculent 219 animaux et ne trouvent pas de spirochètes.

Noguchi, (21) en 1923, fait des inoculations aux animaux et sur des milieux de culture, sans trouver aucun spirochète ni microbe quelconque. L'examen par l'ultramicroscope n'a montré que des formes altérées de globules rouges, d'ailleurs facilement confondus avec des spirochètes. L'auteur objecte que les images vues à l'ultramicroscope par d'autres chercheurs n'étaient peut-être que des globules rouges hémolysés.

Le professeur Barré (22) n'a pas trouvé de spirochètes dans 5 cas examinés.

M. le Professeur Claude (23) n'a pas trouvé

de spirochètes dans l'encéphale d'un malade, dont le liquide céphalo-rachidien fut cependant examiné par Pettit (24) et montra l'existence de spirochètes.

Cournand (25), en 1930, dans sa thèse sur la sclérose en plaques mentionne ses essais nombreux sur la transmission de la maladie aux animaux de laboratoire. Sauf dans un cas de paraplégie spasmodique passagère chez un singe, tous les autres essais furent négatifs. L'auteur n'attache aucune valeur à ce cas isolé de paraplégie, en face de la prépondérance des résultats négatifs.

Géraud (26), en 1932, inocule à 20 singes, 80 lapins et 20 rats de la substance cérébrale, du L.C.R. et du sang de malades. Ses expériences furent entièrement négatives. Chez les lapins il a observé un léger épaississement méningé, une hyperplasie des parois vasculaires et des lésions des cellules ganglionnaires, mais ces lésions ont été également constatées chez les lapins témoins. L'auteur explique ces lésions par des accidents anaphylactiques du système nerveux, à la suite des injections non-spécifiques répétées. Il note aussi un fait curieux : la réaction de benjoin colloïdale est devenue positive dans le L.C.R. de 4 animaux sur 9.

Hudson et Grinker (27), en 1933, inoculent une série de singes, lapins et cobayes — les cultures prises sur ces animaux sont restées stériles.

Cornwall (28) a fait une étude histologique détaillée du système nerveux des animaux inoculés par Teague (20). L'auteur n'a constaté aucune lésion caractéristique de la sclérose en plaques. En 1927, l'auteur injecte du L.C.R. d'un cas de sclérose en plaques aiguë à un singe : 10 mois après il ne trouve aucun symptôme clinique. Depuis 1930 le sang de 73 malades a été inoculé à 73 lapins. Dix

de ces lapins ont présenté des phénomènes nerveux. Notons que le sang de sujets normaux, inoculé à 20 lapins, a donné des symptômes semblables chez un de ces animaux. Une seule fois il a pu constater des lésions périvasculaires.

Cette même époque a connu la théorie passagère de la « sphérula insularis », isolée par Mlle Chevassut de Londres (29) qui avait cru la cultiver sur milieu de Hartley. Ce travail n'a pu être reproduit dans aucun autre laboratoire. D'ailleurs, la nature colloïdale de ces corpuscules n'a pas tardé à être démontrée.

Lépine et Mollaret (30) ont trouvé les mêmes corpuscules dans le L.C.R. des sujets normaux.

Carmichal (31) a envoyé 32 échantillons de L.C.R. à Mlle Chevassut. Quatorze d'entre eux provenaient de malades à sclérose en plaques. Chevassut. Quatorze d'entre eux provenaient de malades à sclérose en plaques. Chevassut a trouvé les « phérula insularis » dans un échantillon seulement, celui de L.C.R. normal.

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de ce résumé des expériences sur des animaux, en dehors de la prédominance des résultats négatifs ? Même les rares faits de parésies expérimentales n'ont pas été corroborés par les investigations histologiques. La possibilité de ces réactions cliniques même chez des animaux témoins est indiqué dans les travaux de Cornwall, le seul expérimentateur ou presque qui ait employé des animaux témoins. Les quelques rares cas de spasmodicité ou paralysie chez les animaux inoculés doivent être attribués à une conta-

mination au cours de l'inoculation ou aux traumatismes occasionnés par des injections répétées.

Les échecs de la transmission de la maladie aux animaux invalident-ils l'hypothèse d'une étiologie infectieuse ? A notre avis une conclusion pareille serait trop péremptoire. Combien de maladies à étiologie démontrée infectieuse nous sont connues, qui cependant n'étaient jamais transmises aux animaux ? A ne mentionner que la paralysie générale, où l'étiologie syphilitique et la présence des spirochètes dans le cerveau sont à présent universellement admises : sans que l'on ait encore réussi à reproduire cette maladie chez les animaux. Et cependant son étiologie est inattaquable, même si la pathogénie reste encore à préciser. Sans doute faudrait-il admettre les mêmes incertitudes en ce qui concerne la sclérose en plaques.

IV. — RECHERCHE DES SPIROCHÈTES A L'ULTRAMICROSCOPE

L'emploi de l'ultramicroscope pour la mise en évidence des spirochètes a attiré l'attention de plusieurs investigateurs.

Kuhn et Steiner (12), en 1917, observent des spirochètes chez un lapin inoculé avec de L.C.R. provenant d'un malade.

Siemerling (32), en 1918, trouve quatre à cinq spirochètes mobiles dans l'émulsion du tissu nerveux d'un malade.

Marinesco (33), en 1919, observe des spirochètes mobiles dans le L. C. R. des cobayes, plusieurs jours après leur inoculation avec de L. C. R. provenant des malades de scléroses en plaques. Mais ce même liquide céphalo-rachidien n'a fourni que des résultats négatifs au cours de recherches ultérieures.

Büscher (34), en 1920, trouve des spirochètes dans un frottis de tissu nerveux, prélevé 15 à 30 heures après la mort. (La coloration à l'argent (Hauptmann) n'a rien donné).

Speer (35), en 1921, trouve des spirochètes dans une émulsion de pièces de bulbe. Cependant aucun spirochète n'a été retrouvé par la méthode de Levaditi.

Pettit (24), en 1922, décrit un microorganisme ressemblant à un spirochète, chez un singe mort 12 jours après une inoculation de L.C.R. d'un malade

atteint de sclérose en plaques. Cet élément, à forme réfringente et à extrémités en toupies, mis en évidence par la coloration de Fontana-Tribondeau, paraît avoir une forme cylindrique et une longueur de 10 microns. C'est à l'examen de ce même cas, que le Professeur Claude, (23), dans des recherches ultérieures, n'a trouvé aucune trace de spirochètes.

La chose frappante dans ces recherches est la variabilité des formes spirochétoides décrites par les divers auteurs. D'ailleurs Noguchi (21) et aussi Kaufmann (18) nous font pressentir la difficulté de les distinguer des globules rouges dégénérés ou des fibres nerveux qui peuvent parfois prendre des aspects spirochétosiques. C'est sans doute ce qu'explique l'absence des spirochètes dans les produits ultérieurement injectés aux animaux ou colorés par la méthode argentique.

V. — RECHERCHES PAR LES MÉTHODES D'IMPRÉGNATION ARGENTIQUES

A) *Inclusions intracellulaires de Guiraud*

Récemment Guiraud (36) employant l'imprégnation argentique d'Achucarro (voir appendice), a pu démontrer la présence d'inclusions intra-macrogliales dans la sclérose en plaques, inclusions qui semblent être spécifiques de cette maladie et qu'il retrouve constamment dans les plaques jeunes. La présence de cellules chargées de vacuoles graisseuses indique la précocité de processus sclérogène. C'est surtout dans le bulbe que ces inclusions sont les plus nettes et les plus volumineuses. Avec la méthode d'Achucarro, ces inclusions sont colorées en noir pur, disposées en file à l'intérieur des gliofibrilles (fig. 1) qui s'élargissent parfois pour les contenir. Ce sont des corpuscules ovalaires de forme tranchée et régulière, dont le grand axe coïncide avec celui de la gliofibrille ; les deux extrémités sont nettement effilées. Leur dimension est variable, allant de formes à peine visibles à l'immersion jusqu'à 6-8 microns. Bien souvent ils sont disposés en file indienne ou se juxtaposent en série. Dans le corps cellulaire ces inclusions sont plus rares, mais quand elles existent, elles sont très nombreuses et presque toujours sphériques. Ces inclusions, après fixation directe au Zenker, sont colorées en rouge vif par l'éosine du Mann.

Les massues et glomérules terminaux sont

mieux étudiés par la méthode de Mann. L'inclusion apparaît alors en rouge vif, bordée par la gliofibrille de couleur bleu violacé. On voit alors la gliofibrille se terminer par un renflement en massue, rempli par des filaments rouges vifs, homogènes et tassés, donnant l'impression d'un filament continu. Dans la coupe transversale, la massue apparaît sous forme de glomérule arrondi, avec des filaments séparés par la substance interstitielle qui est colorée en bleu violacé.

L'imprégnation argentique (fig. 2 et 3) fait ressortir de façon légèrement différente le contenu de ces glomérules. Dans cette figure les éléments coupés transversalement paraissent plus volumineux, moins tassés les uns contre les autres, comme si seulement des parties centrales avaient été colorées.

Ces inclusions, qui prennent l'éosine du Mann, et qui forment des massues et glomérules, indiquent un processus de réaction cellulaire très différent des réactions dégénératives banales. Surtout l'observation des granules minuscules (fig. 4) régulièrement sphériques, disposées en file à l'intérieur des inclusions, que l'on observe parfois quand l'inclusion a une teinte brune rouge permet de penser qu'il s'agit de corps ovalaires constituant en quelque sorte un réceptacle de formes résistantes ou de spores.

Nous avons eu le privilège d'étudier ces formations de près. La constance de ces aspects microscopiques nous a paru devoir constituer l'objet d'études ultérieures conduites en série, afin que soit élucidé et précisé le rôle et la nature de ces formations, ainsi que leur caractère spécifique en ce qui concerne la sclérose en plaques. Comme pour la méthode de Steiner, leur découverte, en raison de la rareté des foyers, est extrêmement difficile et beau-

coup de patience est nécessaire de la part des investigateurs pour conduire ces recherches à bonne fin.

B. Recherche des spirochètes par l'imprégnation à l'argent

Depuis la découverte des spirochètes dans le système nerveux central par Noguchi, l'emploi de coloration argentique est devenu classique pour les recherches des spirochètes. La méthode de Jahnke, employant le nitrate d'uranium pour empêcher l'imprégnation des fibres nerveuses, a apporté une aide efficace et très importante. La recherche et l'identification des spirochètes, qui par l'emploi de cette dernière méthode sont les seules à précipiter l'argent, est largement facilitée. Et cependant, nous sommes loin encore du moment où à coup sûr nous pourrions identifier des spirochètes dans chaque cas étudié. Est-ce un stade dans le cycle évolutif des spirochètes qui rend leur démonstration si difficile, ou bien est-ce leur rareté ou encore la variabilité de leur localisation ? Quoi qu'il en soit, l'étiologie de la paralysie générale a pu être bien établie malgré l'inconstance de la découverte de spirochètes. D'ailleurs, si on s'applique avec assez de persévérance, on peut augmenter considérablement l'incidence de résultats positifs. C'est ainsi que nous avons pu constater, dans un autre travail, la présence de spirochètes dans 80 % de cas de paralysie générale examinés.

La méthode de Steiner apporte une aide précieuse à ces recherches. Outre la simplicité de son exécution, et la supériorité de la coloration qui est reconnue par tous les expérimentateurs qui ont eu l'occasion de l'essayer, elle a l'avantage de permettre la coloration de coupes plus larges que les autres

méthodes ne l'ont permis. Ainsi l'on peut avoir une vue d'ensemble de régions entières de l'encéphale. Des études plus poussées peuvent alors être entreprises sur des pièces plus petites, n'intéressant que des régions limitées.

Steiner (37) a appliqué sa nouvelle technique de l'imprégnation argentique à l'étude de la sclérose en plaques. Dans sa monographie sur la sclérose en plaques (38), l'auteur constate la présence de spirochètes dans 7 cas sur 28 étudiés. Quant aux cellules argentiques, leur présence était constatée dans 26 cas sur 28 examinés. Dans tous les cas de sclérose en plaques où les spirochètes étaient constatés, la coïncidence d'une infection syphilitique simultanée a pu être définitivement écartée. Ces spirochètes, (que l'auteur appelle « spir. myelophora »), n'étaient rencontrés que rarement, et pour la plupart dans les espaces périlymphatiques des vaisseaux sanguins. Dans un cas de sclérose en plaques à évolution subaiguë, la présence des spirochètes était plus fréquente et l'auteur (39) a pu les mettre en évidence dans des coupes en série. Il a pu même calculer le nombre approximatif de ces spirochètes dans les pièces à l'étude. Les spirales de ces spirochètes sont beaucoup plus plates que celle de *T. Pallidum*. Des fois ces structures paraissent presque rectilignes, avec à peine une légère ondulation, donnant l'impression d'avoir été allongés. Ils montrent aussi une tendance marquée à la formation de stade involutifs : des structures à terminaison en boucle, en anneaux ou en disques sont assez fréquentes. (Ces formes involutives sont de constatation courante chez les spirochètes communs). La fréquence des spirochètes dans ces cas de sclérose en plaques permet à Steiner de supposer que, dans le système nerveux des malades ayant succombé

pendant ou directement après un accès aigü de la maladie, la recherche des spirochètes donnerait des résultats plus constants.

Dans un cas plus récent (40) de sclérose en plaques à évolution courte (3 à 4 mois), Steiner décrit des formes longues de spirochètes, ayant des spirales allongées. Ces structures ont été retrouvées surtout dans les parois même des vaisseaux sanguins. Ces spirochètes, aux spirales plates ou inégales, ont à leur extrémité une formation en disque ou en crochet. Les spirales sont plus évidentes dans les formes courtes des spirochètes. La distribution fréquente de ces spirochètes sur les parois des vaisseaux est expliquée par le lieu d'élection des spirochètes pour les voies lymphatiques périvasculaires, qui servent comme moyen de propagation, aussi bien que comme lieu de reproduction, pour tous ces micro-organismes. C'est dans les parois de ces vaisseaux que les spirochètes se multiplient et poursuivent leur invasion de l'organisme humain, soit par voie sanguine, soit par émigration dans le tissu nerveux.

C. *Cellules argentiques ou argentophiles*
(*Silberzellen de Steiner*)

Au cours de ces études sur la paralysie générale, Steiner a décrit des cellules à contenu argento-ophile qui sont présentes partout où des spirochètes indiquent un processus de dégénération. Le contenu de ces cellules est constitué de spirochètes en voie de macrophagie par ces éléments cellulaires. Parfois même, les stades successifs de ce processus crophagique peuvent être observés. Une partie du

spirochète restant encore dehors, on peut suivre la partie déjà englobée qui est désintégrée en granules de forme et de dimension inégale.

Ces mêmes cellules argentiques ou argento-philés sont aussi présentes dans les tissus nerveux des cas de sclérose en plaques. On les trouve plus fréquemment et en plus grand nombre dans les plaques récentes. Elles sont agglomérées souvent en petits amas dans le parenchyme, plus abondantes dans la périphérie de la plaque, où elles infiltrent les espaces périvasculaires.

Le contenu de ces cellules est caractéristique ; des granules irrégulières à spirales rappelant les spirochètes qui ont été fragmentés. Souvent on voit dans un des pôles de la cellule un granule en forme de disque, de boucle ou d'anneau. C'est cet aspect du contenu, au dire de Steiner, qui est caractéristique des cellules argentiques d'origine spirochétiques.

Au cours d'une infection microbienne quelconque, des cellules argentiques, macrophages des microbes en cause, peuvent être retrouvées. Mais leur contenu diffère des précédentes par leur granulations très fines et homogènes, alors que, comme nous venons de le voir, dans les cellules dérivant de spirochètes, les particules argentiques prennent souvent la forme spiralée, ou s'agglomèrent dans un des pôles de la cellule à configuration spéciale. Le granule en forme de disque présente une disposition particulière. De ces disques partent des fils fins, ondulés, en forme d'épingle ou de flèche. Parfois une série de ces fils fins semble englober le noyau.

Le noyau de ces cellules est plutôt rond ou légèrement élliptique dans ceux trouvés dans les es-

paces périvasculaires ; il est en forme de fuseau dans ceux trouvés dans le parenchyme.

Alors que dans la paralysie générale les stades successifs de la désintégration des spirochètes peuvent être facilement poursuivis, (car on voit souvent les spirochètes normaux voisiner avec d'autres à demi-digérés), ce n'est pas ce que l'on observe dans la sclérose en plaques, où la rareté des spirochètes ne permet pas de repérer avec une égale fréquence des formes aussi caractéristiques.

Dans la sclérose en plaques c'est, au contraire, la présence des cellules argentiques que l'on recherche tout d'abord. C'est là que les chances sont les meilleures pour la constatation des formes typiques de spirochètes. D'autant plus que la constatation d'agglomérations de ces cellules indique une dégénérescence en masse des spirochètes de date récente. C'est alors que l'on peut espérer découvrir quelques formes encore bien préservées et caractéristiques. Cependant la découverte de spirochètes dans le parenchyme cérébral est assez rare. Est-ce leur extrême labilité et leur disparition rapide qui fait leur mise en évidence si difficile ? Inversement les agglomérations de cellules argentiques sont très faciles à mettre en évidence.

Ces cellules à topographie si caractéristique, à la périphérie des plaques ou dans les infiltrations péri-adventitielles des vaisseaux, sont beaucoup plus fréquentes aux endroits où la démyélinisation est la plus marquée, et Steiner croit voir une relation génétique entre ces deux phénomènes. Dans l'opinion de Steiner, l'apparition des cellules argentiques précède et indique le lieu où un processus de démyélinisation ne tardera pas à s'établir. Ces cel-

lules constituent donc le signe le plus précoce du processus lésionnel. Leur constatation peut servir comme moyen de diagnostic pour différencier la sclérose en plaques des autres processus de démyélinisation, où la présence des cellules argentiques fait défaut.

Les travaux de Steiner ont suscité un grand intérêt. Corroborés par les divers chercheurs en ce qui concerne l'existence des cellules argentiques, leur interprétation toutefois, ainsi que l'identification des spirochètes dans le parenchyme, demeure très sujet à discussion.

Nishii (41) étudie quatre cas de sclérose en plaques avec les méthodes argentiques de Jahnelt et de Steiner. Il observe des formes à apparence spirochètoïde, mais il croit qu'il s'agit plutôt d'artefacts.

Scheinker (cité par Stengel (42)) a trouvé des spirochètes dans un cas de sclérose en plaques coloré par la méthode de Steiner. Stengel, par contre, n'a trouvé aucun spirochète en utilisant la même méthode.

Müller (43) a montré des préparations où des structures ressemblant à celles décrites par Steiner étaient mises en évidence.

Schuster (44) décrit des spirochètes dans un cerveau sur deux de scléroses en plaques.

Benoit (45) étudie deux cas de maladie de Schilder-Foix et un cas limite, où le diagnostic de sclérose en plaques était douteux. La constatation de cellules argentiques dans ce cas incertain et d'autre part l'absence de ces mêmes cellules dans les deux cas de leuco-encéphalite le confirme dans son diagnostic de sclérose en plaques.

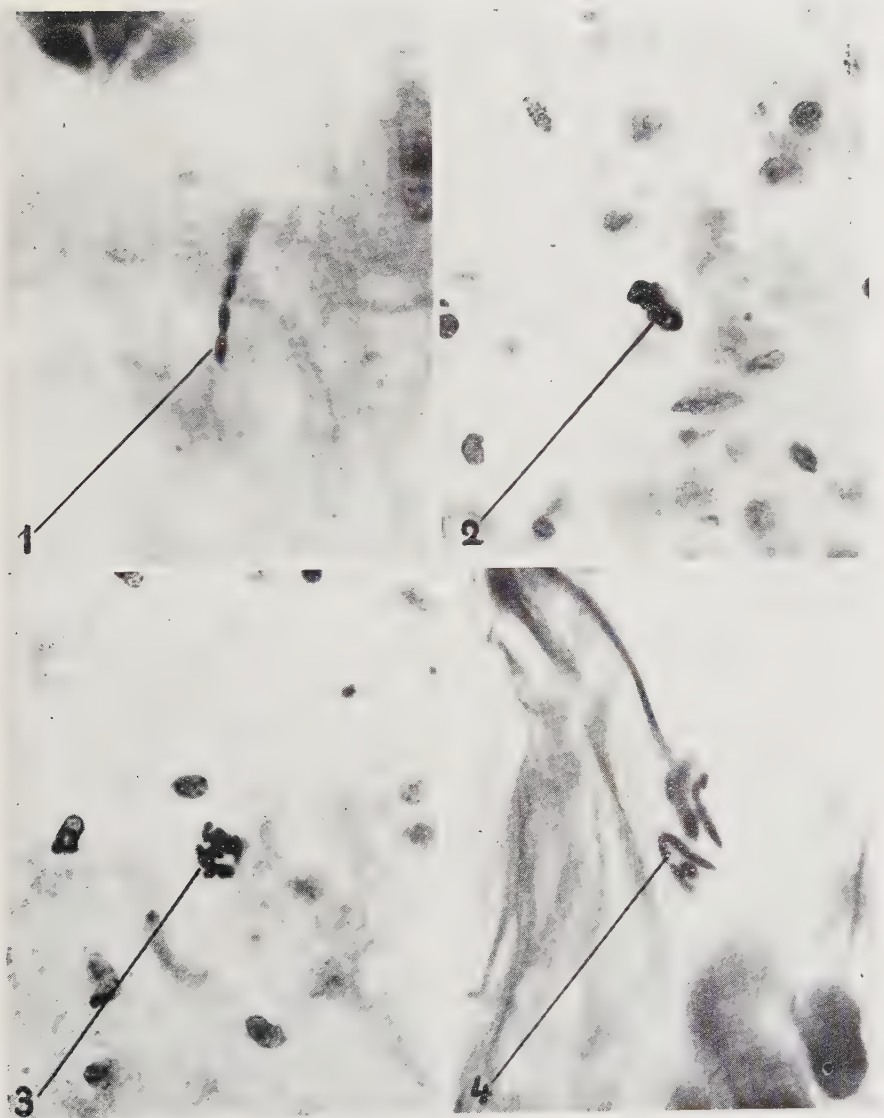
H. Roger (46) trouve les cellules argentiques

dans les cerveaux de onze cas de sclérose en plaques étudiés. Cet auteur n'a retrouvé de cellules argentiques dans aucun cas des quatre maladies suivantes : ramollissement cérébral, myotonie congénitale, paralysie bulbaire, maladie de Schilder-Foix. Dans l'une de ces onze observations de sclérose en plaques, H. Roger décrit des structures ressemblant à celles des spirochètes de Steiner. Dans les dix autres observations, elle ne trouve que des débris de spirochètes peu caractéristiques.

Speer (35), Stevenson (47), Symonds (48) ont eu des résultats négatifs en colorant avec les méthodes de coloration de Jahnel et celle de Levaditi.

Luthy (49) trouve les cellules argentiques de Steiner dans cinq cas de sclérose en plaques. Mais dans l'un de ces cas la substance lipoïde, ou plutôt un stade particulier des cellules graisseuses, ont été également imprégnées par l'argent. Luthy refuse d'attribuer une signification étiologique quelconque à ces cellules qui ne sont, pour lui, qu'une forme particulière de cellules graisseuses. Pour lui, la présence d'artefacts rend toute découverte de spirochètes presque impossible. Nous devons faire observer que Steiner a gardé des coupes dans un mélange d'éther-alcool afin d'enlever toutes les graisses ; ainsi débarrasser de tous les lipoides, il a cependant pu colorer ses coupes et observer des cellules argentiques.

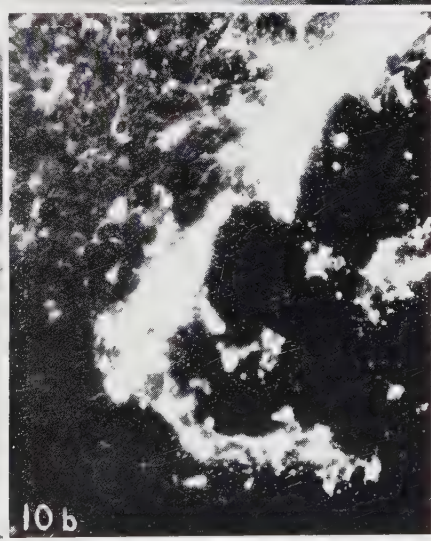
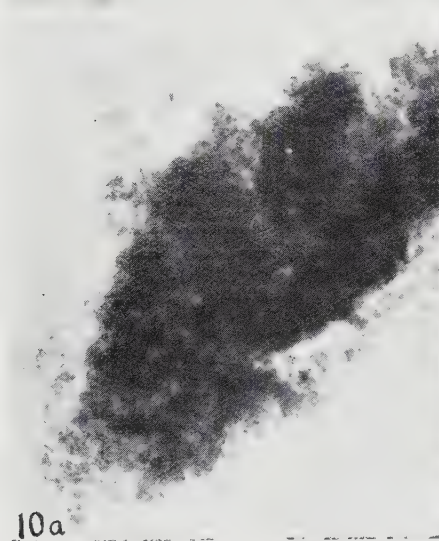
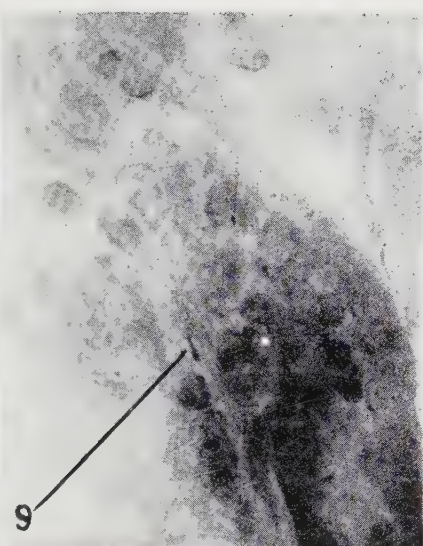
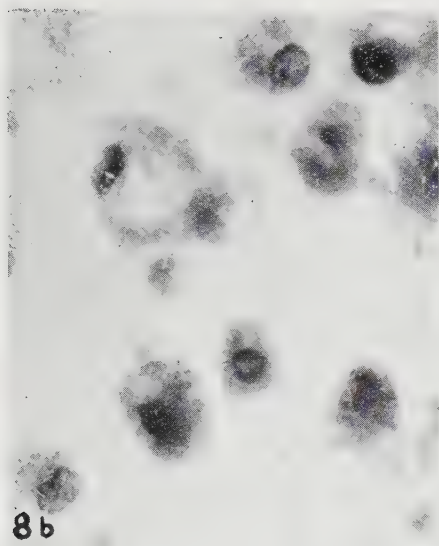
Les théories de Steiner sont encore assez contestées. La présence de cellules argentiques est admises par tous les chercheurs, mais leur origine, leur nature cytologique et leur explication étiologique laissent à désirer. La présence des spirochètes n'était corroborée jusqu'à une date récente que par un petit nombre d'auteurs.



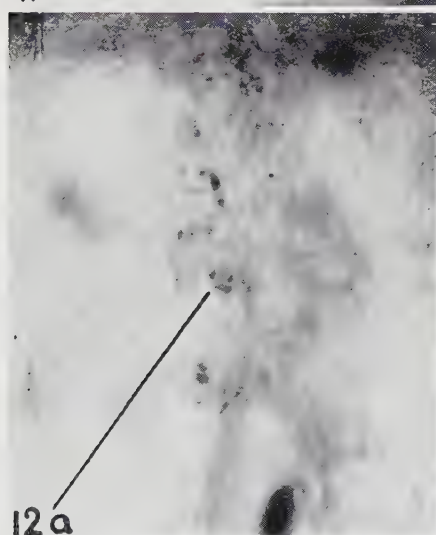
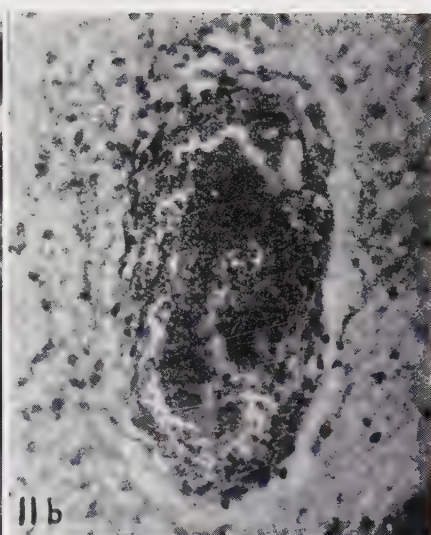
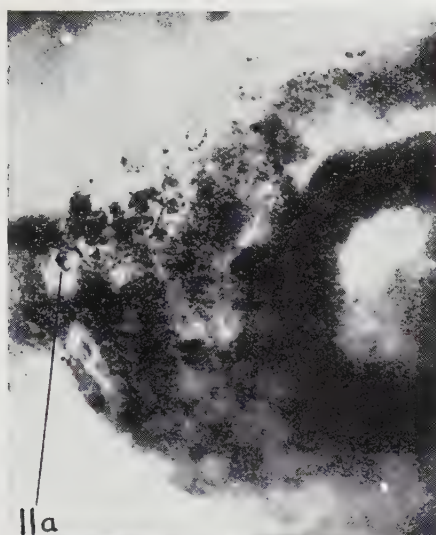
1. Inclusions de Guiraud dans la sclérose en plaques. Méthode d'Achucarro. Corps ovales en file. 1400 x.
2. Inclusions de Guiraud dans la sclérose en plaques. Méthode d'Achucarro. Glomérules en peloton. 1000 x.
3. Inclusions de Guiraud dans la sclérose en plaques. Méthode d'Achucarro. Glomérules à éléments dissociés. 1000 x.
4. Inclusions de Guiraud dans la sclérose en plaques. Méthode d'Achucarro. Corps ovales en amas. 1400 x.



5. Cellules argentiques à contenu spirochétéoïde dans un cas de sclérose en plaques (1011), méthode de Steiner. Noter le disque, d'où part un filament ondulé.
6. Cellules argentiques dans le même cas. Méthode de Steiner. Noter la boucle d'où s'échappent deux filaments ondulés en forme de V.
- 7 a. Structures spirochétiques dans des cellules argentiques de sclérose en plaques (1011). Méthode de Steiner.
- 7 b. Même cellule, mise au point différente. A noter la forme en spirale, la continuité de la structure et l'épaississement en disque.
- 8 a. Cellules argentiques dans l'espace péri-adventitial d'un vaisseau, dans un cas de sclérose en plaques (N 35-11). Méthode de Steiner.



- 8 b. Même vaisseau coloré par la méthode de Masson sur une coupe sous-jacente (immersion).
9. Structure spirochétotoïde dans une paroi vasculaire dans un cas de sclérose en plaques (N 35-11). Méthode de Steiner (immersion).
- 10 a. Cellules argentiques dans l'espace péri-adventitial d'un vaisseau, dans un cas de sclérose en plaques (N 35-11). Méthode de Steiner.
- 10 b. Même vaisseau sur une coupe sous-jacente soumise au traitement par la microincinération : montre un dépôt massif de fer et de sels calcaires. (Photo due à l'obligeance du Dr. Léo Alexander.)



- 11 a. Un groupe de cellules argentiques dans l'espace adventiciel d'un vaisseau, dans un cas de thrombose (N 35-53). Méthode de Steiner (immersion).
- 11 b. Cellules d'infiltration péri-vasculaire, colorées par le crésyl violet (objectif sec).
- 12 a. Cellules argentiques dans un cas d'hémorragie cérébrale (B.S.H. 124-34). Méthode de Steiner (immersion).
- 12 b. Caractères de ces cellules sur les coupes voisines. Coloration au crésyl violet (objectif sec).

VI. — RECHERCHES PERSONNELLES

Notre but en appliquant la méthode de Steiner pour les recherches sur la sclérose en plaques, était principalement de mieux étudier la nature et la fréquence des cellules argentophiles dans les lésions de sclérose en plaques, ainsi que dans l'encéphale au cours de diverses affections. Chemin faisant nous avons recherché la présence de spirochètes, l'aspect et les formes involutives qui nous étaient familières depuis les travaux (50) sur la présence de *T. pallidum* dans les cerveaux des paralytiques généraux.

Les indications et la technique de la méthode de Steiner (voir appendice) ont été rigoureusement suivies. Avec chaque coloration des coupes syphilitique étaient également colorées. Seules les séries donnant de belles colorations des spirochètes dans le matériel luétique d'observation étaient conservées pour l'étude microscopique. Ce n'est pas à nous d'insister sur le fini et la perfection de cette méthode. Tous les chercheurs qui l'ont essayée reconnaissent sa supériorité qualitative, ainsi que la grande économie de temps dans l'exécution, qu'elle représente. Un grand avantage est la possibilité de colorer des coupes larges. Elle est une des meilleures méthodes que nous avons à notre disposition pour la démonstration des spirochètes. Dans le matériel syphilitique les spirochètes sont d'une netteté irréprochable.

Nous avons examiné les cerveaux de onze cas de sclérose en plaques, de deux cas de paralysie générale et de 51 cas des affections suivantes :

Maladie d'Alzheimer ..	1 cas	Obstruction intestinale.	1 cas
Idiotie amaurotique ..	1 cas	Intoxication saturnine..	1 cas
Polyomyélite ant. aiguë	1 cas	Pneumonie franche ai-	
Artériosclérose cérébrale	5 cas	guë	1 cas
Artériosclérose cérébrale		Méningite (indétermi-	
avec ramollissement..	1 cas	née)	1 cas
Tumeur cérébrale	3 cas	Normal (mort violente)	3 cas
Syphilis cérébrale	2 cas	Neuro myélite optique..	1 cas
Alcoolisme chronique..	1 cas	Maladie de Parkinson..	1 cas
P. G. juvénile.....	1 cas	Péritonite	1 cas
Démence précoce	3 cas	Atrophie de Pick.....	1 cas
Maladie de Schilder-Foix	1 cas	Syndrome de Raynaud	
Encéphalite épidémique	3 cas	avec épilepsie	1 cas
Epilepsie	1 cas	Septicémie	1 cas
Maladie de Friedreich..	1 cas	Tétanos	1 cas
Paralysie générale	1 cas	Méningite tuberculeuse.	2 cas
Chorée de Huntington.	1 cas	Sclérose tubéreuse	2 cas
Idiotie	1 cas	Typhoïde	1 cas
Mélancolie d'involution	1 cas	Sclérose en plaques sans	
Mélancolie d'involution		plaques incluses	1 cas
avec pellagre	1 cas		

Dans tous ces cas la même technique fut appliquée. Des pièces de substance blanche, dans le voisinage de ventricules latéraux et moyens, ont été prélevées pour la coloration. Un minimum de trois coupes de chaque pièce a été examiné au microscope, sans que l'examineur sache la provenance ou l'identité de ces coupes. Au moins trois (et à maintes reprises plusieurs) pièces ont été prélevées sur chaque cas.

Les cellules argentiques ont été trouvées dans dix cas de sclérose en plaques, sur un total de onze cas examinés. C'est surtout dans les espaces péri-adventitielles des vaisseaux que leur présence était la plus fréquente. Dans un autre cas, où le diagnostic

différentiel entre sclérose en plaques et maladie de Schilder-Foix était en suspens, la constatation de cellules argentiques a permis de préciser le diagnostic de sclérose en plaques. Dans un de ces cas, où seule la moëlle épinière était à notre disposition, les cellules argentiques n'ont pas pu être mises en évidence ; d'ailleurs ce fut le seul cas négatif parmi les onze cas examinés. Dans les coupes de cerveau de P.G., utilisées pour contrôler la marche de la coloration, les cellules argentiques ainsi que les spirochètes ont été retrouvés chaque fois.

Dans au moins cinq cas de sclérose en plaques, des structures rappelant des spirochètes ont été constatées, mais d'une façon si sporadique et inconstante, que nous n'avons pas pu nous prononcer dans un sens affirmatif net. Nous avons jugé que des trouvailles plus fréquentes et en nombre plus considérable, ainsi que des formes plus constantes, devraient être observées avant que l'on puisse déterminer avec plus de sûreté leur signification et leur rôle étiologique.

Mais tandis que ces structures extracellulaires ne se montraient que rarement, les cellules argentiques n'ont manqué dans presque aucun des cas de sclérose en plaques (sauf dans la pièce de moëlle épinière d'un cas). Leur topographie, les formes de ces inclusions argentiques (fig. 5, 6, 7a, 7b) corroborent pleinement les affirmations de Steiner.

En ce qui concerne les 51 cas des affections diverses (énumérées plus haut) soumises à la même technique de coloration, on a procédé de la même façon : les pièces furent prélevées aux alentours des ventricules, sans prendre en considération le lieu d'élection des lésions et cela pour pouvoir comparer plus objectivement avec les lésions périventriculaires de la sclérose en plaques. (Plus loin nous in-

diquerons les résultats obtenus en examinant par cette méthode des régions à lésions hémorragiques caractéristiques).

Dans aucun des cas de cette série de 51 cerveaux à étiologie diverse, aucune cellule argentine, aucun spirochète n'ont pu être mis en évidence, à l'exception du cas de paralysie générale juvénile où les spirochètes se sont présentés en abondance. Nous devons faire observer tout le premier que le choix de notre matériel de contrôle, en dépit d'un nombre appréciable de cas, a laissé subsister de doutes dans notre esprit. Le fait d'avoir limité le lieu de prélèvement des fragments anatomiques aux seules régions périventriculaires a fait échapper à notre examen les territoires où les lésions typiques des diverses affections examinées étaient le plus caractéristiques. La prudence scientifique nous avait incité à reproduire dans la série de contrôle des conditions identiques à celles de la série des scléroses en plaques ; n'y a-t-il pas là une cause d'erreurs ?

Des travaux récents (51) ont suggéré la possibilité de lésions de sclérose en plaques pouvant être dues à la stase locale des petits vaisseaux. Il nous a paru intéressant de rechercher si des lésions hémorragiques ou thrombosiques, présentant des aspects histologiques analogues à ceux de la sclérose en plaques, pouvaient contenir elles aussi, des cellules argentophiles. Dans nos expériences citées plus haut, le nombre des cas à lésions hémorragiques étaient peu élevé. Une étude comparative à l'aide des colorants différents s'imposait encore, pour essayer de reconnaître l'origine de ces cellules.

Le matériel de ces recherches (*) a consisté en deux cas de sclérose en plaques, choisis en raison de leur richesse en plaques récentes, et en huit cas s'accompagnant des lésions hémorragiques ou thrombosiques. Parmi ces huit derniers cas, dans cinq d'entre eux les lésions étaient apparemment d'origine artériosclérotique, dans deux autres cas elles étaient d'origine traumatique ; le dernier d'entre eux était un cas d'encéphalite hémorragique de nature obscure. Cinq parmi ces cas ont été mis à notre disposition avec une grande obligeance par le Dr. Leo Alexander, de Boston State Hospital. Tous les autres cas appartiennent au service neurologique du Boston City Hospital.

La technique et les instructions de Steiner ont été rigoureusement suivies, les coupes de contrôle d'origine syphilitique ont été jointes à chaque coloration ; seules les séries possédant des coupes syphilitiques jointes satisfaisantes et un minimum de précipitation ont été examinées ; des coupes sous-jacentes ont été soumises aux colorations diverses : méthodes de Masson, Spielmeyer, Scharlach, gallo-cyanin et crésyl violet, coloration de Mann et autre. De plus, plusieurs coupes ont été soumises à la micro-incinération (52) (grâce à l'obligeance du Dr. Alexander). Dans les coupes provenant des cas à lésions hémorragiques, nous avons eu à notre disposition des coupes déjà colorées.

(*) L'accomplissement de ces recherches a été permis grâce au fond de recherche sur la Sclérose en Plaques, de la Faculté de Médecine de l'Université d'Harvard.

PROTOCOLE.

1. *Sclérose en plaques.*

Dans les coupes de deux cas de sclérose en plaques, les cellules argentiques se sont montrées très nombreuses. Dans le premier de ces cas, elles ont constitué la majorité des cellules des espaces adventices des vaisseaux. Dans certaines plaques, plus du quart des vaisseaux étaient infiltrés de ces cellules, le plus souvent dans la périphérie de la plaque. (Y a-t-il là une relation avec le processus de démyélinisation qui est plus actif dans les parties périphériques de la plaque ?). Dans les plaques où le processus de démyélinisation a progressé par des cercles concentriques, les cellules argentiques étaient présentes en plein centre de la plaque. Les cellules argentiques, en nombre variable (6 à 20) dans les espaces péri-vasculaires, sont beaucoup plus rares en plein parenchyme où elles sont à proximité d'un vaisseau sans toutefois participer à l'infiltration de ces vaisseaux.

La forme de ces granulations argentiques fut étudiée de près. Elles sont le plus souvent distribuées le long du bord de la cellule, et apparaissent plus volumineuses et en nombre plus grand vers un des pôles de la cellule. Là, l'on observe parfois des formes en boucle, ou en disque. Ces formes paraissent être en dehors ou sur le bord même de la cellule, le reste des granulations étant dispersé dans la cellule (fig. 8 a) où parfois elles simulent des formes ondulées ou à spirales.

Dans les coupes sous-jacentes, les autres colorations ont mis en évidence des cellules à noyau rond ou légèrement ovalaire, mesurant 6 à 8 mi-

crons de diamètre, à contenu chromatique peu abondant et dispersé. Le protoplasme se colore légèrement par le crésyl violet et varie d'une légère bordure au double du diamètre du noyau (fig. 8 b). Le protoplasme contient aussi des particules à coloration jaune ou brunâtre.

Les colorations pour les graisses et la myéline n'ont montré aucune de ces substances dans ces cellules. Ceci corrobore les constatations déjà faites par Steiner. Les cellules chargées des vacuoles graisseuses ont été nombreuses dans le parenchyme de la plaque et autour des vaisseaux, mais il n'y avait aucune correspondance entre la forme ou le nombre de ces cellules et le nombre des cellules argentiques. L'hypothèse selon laquelle ces granulations représenteraient des substances lipoidiques doit être définitivement écartée.

Dans au moins deux de ces cellules, des structures extrêmement évocatrices de spirochètes ont été observées. L'une d'elles (fig. 9) possède une boucle mesurant 2,5 microns de diamètre à l'une de ses extrémités, le reste paraissant légèrement ondulant. Constatation curieuse, la nature spirochètosi-que de cette structure est moins certaine lorsqu'on l'examine avec des objectifs à ouverture plus grande.

Quelques coupes ont été soumises au traitement par la micro-incinération. Ces cellules montrent un contenu granulé, des particules jaunes et blanches (fig. 10 et 10 b) qui indiqueraient la présence de fer et de sels calcaires.

Les caractères généraux de ces cellules paraissent indiquer qu'elles sont des phagocytes d'origine mésogliale plutôt qu'elles n'appartiennent à la lignée hématique.

2. Série à lésions hémorragiques.

Dans toutes les coupes provenant de cette série de huit cas, les globules rouges et les phagocytes contenant du pigment sanguin ont été imprégnés par l'argent. Des cellules argentiques typiques ont été retrouvées dans trois cas. Pour répondre à l'objection possible que ces cas pourraient être dus à des maladies d'origine spirochétique ou microbienne quelconque (susceptible de rendre compte de la présence des cellules argentiques), nous croyons bon de donner de courts résumés de ces trois cas.

I. — Cas N. P., 35-53 (C.H.).

Il s'agit d'une femme de 50 ans qui se serait plaint de céphalées et de perte de la mémoire pendant l'année précédant sa mort. Etat comateux 10 jours avant la mort. L'histoire clinique avait permis de penser à un hématome subdural de la fosse postérieure, et une exploration sous-occipitale révèle une hémorragie dans le cervelet. La malade mourut trois jours après l'intervention, après une légère poussée thermique le jour précédant la mort. Aucun antécédent syphilitique, Wassermann négatif dans le sang et le L. C. R.

A l'autopsie : Poumon : indique léger degré de broncho-pneumonie. Vaisseaux sanguins dans l'encéphale nettement en état de sclérose. Dans le cervelet, existence d'un kyste hémorragique.

Examen histologique : Au voisinage de la région hémorragique, on observe une dégénérescence active du tissu noble. La région ramollie contient un nombre modéré de larges phagocytes et quelques agglomérations de leucocytes polymorphonucléaires. Dans la substance blanche avoisinant le kyste, on observe une infiltration intra-adventitielle autour de plusieurs vaisseaux. Les cellules qui composent cette infiltration paraissent être d'origine gliale, quoique quelques-unes d'entre elles puissent être prises pour les lymphocytes (fig. 11b). Dans les coupes colorées par le bleu de méthylène, on ne voit pas de leucocytes, ni de microbes.

C'est autour de ces vaisseaux, dans le voisinage du kyste, que les cellules argentiques ont été trouvées (fig. 11 a). Elles apparaissent comme des sphères chargées à leur surface de granules fins, de précipitation noire. Ces granulations, après mise au point critique, paraissent constituer des cercles en pointillé. Ces cercles sont séparés l'un de l'autre par une zone large de plusieurs microns, indiquant l'existence d'un bord de protoplasme. Dans les vaisseaux de la zone périkyistique, la moitié au moins des cellules des espaces périadventitiels est chargée de ces anneaux en pointillé. Nulle part ailleurs sur la coupe on ne voit de précipité argentique, et il ne s'agit sûrement pas d'un artefact de coloration.

II. — Cas 124-34 (B. S. H.).

Il s'agit d'une femme de 54 ans, dont l'hypertension s'était manifestée au cours des deux dernières années. Elle avait de nombreux ictus avec coma et convulsions. Elle fut admise à l'hôpital en raison de l'aphasie, de la turbulence et de difficulté avec son entourage. L'examen neurologique ne montra rien d'anormal. Le L.C.R. contenait 9 lymphocytes ; protéine totale : 68. Les réactions de Kahn et de Hinton étaient négatives dans le sang ainsi que dans le L.C.R. Fièvre modérée les 10 jours précédant la mort.

Autopsie (Dr. Raskin) : Légère congestion pulmonaire, cirrhose du foie, lithiase biliaire. Infarctus ancien à parois pigmentées dans la première circonvolution temporale.

Examen histologique : Autour de l'infarctus, on constate des lésions banales de dégénérescence du tissu nerveux, ainsi qu'une réaction considérable de gliose. De nombreuses veines dans le voisinage du kyste montrent une infiltration cellulaire intra-adventitielle intense. Ces cellules semblent être d'origine gliale (fig. 12 b). Ce n'est que rarement qu'on y voit un lymphocyte. Pour la plupart, ces cellules contiennent du pigment jaune ou brunâtre (d'origine hématique ?). Sur les coupes colorées par le crésyl violet, on n'observe pas de bactéries.

Des pièces des parois du kyste ont été colorées par la méthode de Steiner. La coloration fut satisfaisante, avec un minimum de précipitation sur la coupe, et les coupes du tissu syphilitique colorées en même temps montrèrent des spirochètes. Dans les coupes provenant du voisinage du kyste un petit nombre de cellules argentiques ont été visibles (fig. 12a). Elles se trouvaient dans l'adventice des petites veinules de la substance blanche. Quelquefois la granulation argentique occupait presque le quart de noyau de la cellule. En plus on voyait des cellules plus volumineuses à contenu argentique de plus grande taille, représentant en quelque sorte des agrégats amorphes de substance imprégnée par l'argent. Mais en général ces agrégats étaient d'étendue bien moins considérable que des coupes colorées au crésyl violet ne le faisaient prévoir.

III. — Cas 121-35 (B. S. H.).

Il s'agit d'un homme âgé de 68 ans, admis à l'hôpital sans histoire détaillée. Le malade est en état de confusion, de désorientation. L'examen neurologique révèle une hémiplégie, des signes d'aphasie, de l'incontinence. Tension artérielle : 19-11. Tension du L.C.R. : 250 mm. Aspect hémorragique du liquide. Réaction de Kahn négative dans le sang et dans le L.C.R.

Le malade mourut trois semaines après l'admission.

Autopsie (Dr. Raskin :)

Myocardite chronique. Broncho-pneumonie. Artériosclérose. Hémorragie cérébrale dans l'hémisphère droit. Tout le centre ovale droit est occupé par une thrombose sanguine.

Examen histologique :

Les coupes provenant des régions du voisinage de la zone de ramollissement montrent une réaction de réparation précoce. On observe très peu de vaisseaux infiltrés. Les cellules de l'infiltration sont d'origine gliale et contiennent des particules à peine visibles de pigment jaune. Pas de bactéries visibles sur les coupes colorées par le crésyl violet.

La coloration de Steiner, sur les coupes provenant de ces régions, a montré plusieurs cellules argentiques dans l'adventice des veines de la substance blanche. Ces cellules argentiques constituent quelquefois plus de la moitié des éléments contenus dans les espaces périvasculaires.

En résumé :

L'histoire clinique de ces trois cas, ainsi que le résultat d'autopsie et l'examen microscopique, éliminent tout doute possible quant à la nature spécifiquement hémorragique de ces lésions. Aucune affection spirochétique ou microbienne quelconque ne peuvent être incriminées dans aucun de ces cas. Il nous semble donc que nous pouvons exclure la possibilité d'une phagocytose locale des microorganismes par ces cellules argentiques. Sont-elles donc d'origine hématique ? Leur constatation dans les lésions hémorragiques, la présence de pigment jaune dans les cellules semblables colorées au crésyl violet, la micro-incinération sont autant de raisons pour soutenir cette hypothèse.

Mais pourquoi sont-elles absentes dans les cinq autres cas ? Pourquoi cette topographie si caractéristique dans les espaces périvasculaires ? Nous essayerons dans le chapitre suivant de donner une explication de ces phénomènes. Cependant, d'ores et déjà nous voulons insister sur la valeur de ces méthodes argentiques dans la recherche du facteur étiologique, même si pour le moment les résultats obtenus peuvent sembler peu concluants. Sur un sujet aussi difficile et embrouillé que celui des recherches sur la sclérose en plaques, nous ne devons négliger aucun moyen d'investigation, quelque soit notre propre point de vue. La solution définitive reste encore à établir, sans qu'il en soit préjugé.

VII. — DISCUSSION

Le rôle de notre contribution n'est pas de faire une revue complète de nos connaissances sur la sclérose en plaques. Mais il nous a semblé qu'une mise au point, même brève, des divers aspects de cette maladie pouvait être utile et mettre à sa place ce modeste travail. L'interprétation étiologique des symptômes anatomo-cliniques, en faveur d'une origine infectieuse, ne constitue pas en fin de compte une direction précise pour des recherches.

Cependant la nécessité d'établir l'étiologie de la sclérose en plaques s'impose à nous de façon d'autant plus impérieuse que les progrès de la clinique augmentent le nombre des scléroses en plaques diagnostiquées.

En rapportant les résultats obtenus par les méthodes argentiques nous avons essayé de vérifier la présence d'un facteur infectieux. Un résumé des travaux faits antérieurement, notamment des recherches sur la transmission aux animaux, était nécessaire. Des travaux pourtant étendus, surtout ceux de Gournand, Géraud, Cornwall, n'ont pas donné malheureusement de résultats positifs. On peut donc se demander s'il ne faut pas envisager autrement le problème.

Nous rappelons que la recherche des spirochètes, aussi que des inclusions de Guiraud, est avant tout une œuvre de patience. Dans l'application de ces méthodes argentiques à l'étude de la sclérose en

plaques, ce principe de persévérance doit guider les chercheurs.

A plusieurs reprises les travaux de Steiñer n'ont pu être critiqués que parce qu'une application moins rigoureuse, ou une impatience un peu trop vive avait empêché les chercheurs d'obtenir des résultats semblables. C'est peut-être un jugement trop rapide de la part d'auteurs insuffisamment pénétrés de l'atmosphère des recherches de ce genre, que l'on doit rendre responsable du septicisme dont ces recherches ont souffert jusqu'à ce jour.

La méthode de Steiner, reprise par nous, et au même degré toutes les méthodes argentiques, demandent une pratique que nous n'obtenons que par un long entraînement. Nous nous sommes imposé ce travail en ce qui concerne la coloration des tissus syphilitiques, avant d'aborder la sclérose en plaques.

Pour résumer nos résultats pratiques, nous insisterons sur le fait que les cellules argentiques, à morphologie et à distribution si caractéristiques, ont été rencontrées dans tous les cas, sauf un, de sclérose en plaques qui faisaient l'objet de nos recherches spéciales. Cependant, dans notre dernière série de huit cas de lésions hémorragiques, nous avons pu mettre trois fois en évidence la présence de ces cellules. Nous avons indiqué les raisons qui nous font croire qu'elles possèdent une action phagocytaire sur les produits de désintégration hémoglobinique. Et ce dernier fait sans infirmer l'hypothèse de leur rôle phagocytaire vis-à-vis des agents microbiens, apporte une nouvelle explication de la présence de ces cellules et de leur apparition à la suite de lésions, irritatives ou autres, du cerveau.

Les cellules argentiques, dont l'origine micro-

glique nous semble bien établie, doivent être considérées comme des éléments de la réaction réticulo-endothéliale dans le cerveau. La nature réticulo-endothéliale de la microglie souffre actuellement très peu de discussion. Nos recherches nous semblent en apporter une preuve supplémentaire.

Del Rio Hortega (53) divise le troisième élément (les deux premiers étant constitués par les cellules nerveuses et les cellules névrogliales) en deux groupes bien distincts :

1. L'oligodendroglie — dont les cellules ressemblent aux cellules névrogliales, mais qui sont beaucoup plus pauvres en prolongements.

2. La mésoglie — dont les cellules possèdent des expansions uniquement décelables par les méthodes argentiques.

Ce sont ces cellules de la mésoglie, d'origine mésenchymateuse, qui sont douées de fonctions de phagocytose et de migration qui les rapprochent du système réticulo-endothélial.

Nous rappellerons que le système réticulo-endothélial comprend des formations cellulaires et fibrillaires, d'origine mésenchymateuse, à travers tout l'organisme. Ce système est représenté dans le foie, la rate, la moelle osseuse, le tissu lymphatique ; il est encore représenté par les cellules sanguines et endothéliales, la microglie, les monocytes tapissant l'arachnoïde et les parois des vaisseaux de la pie-mère, ainsi que les espaces péri-vasculaires dans le cerveau.

La présence des lymphocytes et clasmocytes dans le tissu périvasculaire du système nerveux

central est décrite par Kubie (54). L'auteur emploie dans ces recherches sur le système réticulo-endothélial les colorations supra-vitales. Ces clasmocytes sont vacuolisés même en l'absence de tout processus histo-pathologique décelable. Au cours de l'infection herpétique, ces vacuoles se multiplient et deviennent plus grandes. La même hyperplasie de ces vacuoles se produit à la suite d'une ponction stérile du cerveau. Kubie croit que les vacuoles sont un indice de l'activité fonctionnelle des clasmocytes ; ces vacuoles s'hypertrophient au cours d'une infection ou irritation provoquée, et cela même avant que l'on puisse constater les lésions histologiques. Les cellules endothéliales, par contre, ne se multiplient pas et ne montrent non plus de vacuolisation.

Nous serions en droit de supposer que les cellules argentiques, mises en évidence par Steiner et retrouvées par nous dans les lésions hémorragiques, aussi bien que dans la sclérose en plaques, sont assimilables à ces clasmocytes vacuolés. Leur distribution péri-vasculaire, leur hyperplasie en l'absence de cause infectieuse décelable, ainsi que leur apparition à la suite d'une irritation secondaire à la sclérose, pourrait alors recevoir une explication.

Dans nos recherches, nous avons cru avoir décelé la nature des granulations argentiques. Nous avons discuté leur provenance à partir des produits du métabolisme ferrique.

Si nous examinons à présent les fonctions physiologiques du système réticulo-endothélial, nous constatons que ce système a pour attributions principales la phagocytose et la colloïdopexie des ions anodes. La phagocytose doit être considérée comme une réaction dynamique de la cellule qui se déplace, se déforme et utilise ainsi son arsenal physico-

dynamique total. La colloïdopexie peut être envisagée comme un état de stabilisation de nouvel équilibre électro-chimique, pendant l'élaboration duquel aucun changement n'a lieu dans l'architecture cellulaire. Au cours de ce phénomène de colloïdopexie, les cellules n'excrètent pas. L'absorption des granules colloïdaux provoquent au maximum une hypertrophie des cellules, qui peuvent devenir secondairement géantes.

Parmi les substances qui peuvent provoquer cette réaction colloïdopexique, citons le groupe de colloïdes électro-négatifs d'origine exogène : saccharate de fer, métaux lourds colloïdaux, sérum antitoxique, venin divers, substances protéiques, microorganismes (spirochètes et bactéries) ; les colorants, tels que le carmin, l'encre de Chine, etc., utilisés pour le blocage du système réticulo-endothélial.

Parmi les colloïdes d'origine endogène : l'hémoglobine, les pigments biliaires, la cholestérine et les graisses, les substances protéiques.

Le rôle du système réticulo-endothélial dans le métabolisme du milieu humoral de l'organisme est à peu près bien fixé. Et cela non seulement en ce qui concerne les processus physiologiques normaux, mais aussi quant aux métabolismes pathologiques (maladie de Gaucher ou celle de Niemann-Pick, ou encore diabète gras).

Métabolisme du fer.

Le rôle du système réticulo-endothélial quant au métabolisme du fer est connu depuis fort longtemps. Il exerce une action qui ne se limite pas à l'hémolyse, mais qui consiste aussi dans l'accumulation du fer dans les cellules. Le fer peut être ou

bien puisé dans la réserve minérale spontanément mise en liberté dans l'organisme, ou bien reçu de l'extérieur. Que cette accumulation de fer ait lieu dans les autres formations réticulo-endothéliales nous paraît certain. L'action colloïdopexique de cellules du système réticulo-endothélial sur les anodes libérés de l'hémoglobine par l'hémolyse, sa dissociation en fer et pigment biliaire, la mise en réserve du fer dans ces cellules, ont fait l'objet de démonstrations par divers auteurs. Ainsi Hueck (55) considère que la plus grande partie de l'hémosidérine mise en réserve dans les organes hématopoïétiques n'est pas constituée par le pigment même, mais plutôt par du fer sous forme d'albuminate, ou encore à l'état colloïdal.

Ce rappel des fonctions du système réticulo-endothélial nous permet un rapprochement nouveau entre ce système et le rôle vraisemblable des cellules argentiques. Nous avons en effet indiqué que les granulations argentiques peuvent être en rapport avec le métabolisme du fer. Cette hypothèse, en tout état de cause, nous semble devoir être retenue et sera vérifiée au cours d'études ultérieures.

Nous nous proposons dans l'avenir d'approfondir l'étude des réactions réticulo-endothéliales dans le système nerveux. Ces études, si elles ne nous permettent pas d'élucider l'étiologie même de la sclérose en plaques, pourront peut être expliquer la pathogénie de ses lésions et faciliter des progrès dans la thérapeutique.

Dans une maladie à infection connue, la syphilis, nous avons la preuve de l'action des arsénicaux sur le système réticulo-endothélial. Il a été démontré (56) que le médicament s'accumulait dans les cellules réticulo-endothéliales de la rate, du foie,

des ganglions, où la présence de l'arsenic cause l'hypertrophie et la mobilisation de ces cellules.

Le mécanisme même de l'action de l'impaludation dans le traitement de la paralysie générale est expliqué par Davidson (57) comme un processus de réactivation du système réticulo-endothélial. La pyrexie, l'hypertrophie splénique, la monocytose conduisent à une régénération histiocytaire, à une augmentation du pouvoir métabolique, et à un rétablissement de l'équilibre neuro-humoral. Selon Davidson les symptômes de la paralysie générale seraient dus, dans l'ensemble, outre les lésions macroscopiques, à un état d'hypofonctionnement réticulo-endothélial. C'est cet hypo-fonctionnement qui serait amendé par la malaria-thérapie.

Les exemples de l'utilisation thérapeutique de la réactivation du système réticulo-endothélial sont nombreux (58), quoique pour la plupart un peu empiriques. Nous ne savons pas encore graduer l'effet désiré, qui peut être soit de stimuler, soit de restreindre l'activité physiologique des cellules du système réticulo-endothélial. Notons l'efficacité si surprenante des injections de substances colloïdales diverses dans un grand nombre d'infections. Les injections intraveineuses d'alcool dans les suppurations pulmonaires n'agissent que par stimulation du système réticulo-endothélial. Rappelons encore le rôle de l'éphédrine, qui, en faisant contracter la rate, chasse les éléments phagocytaires dans le sang et augmente la résistance et la combativité de l'organisme. La réaction vasculaire après l'injection de ces substances colloïdales, la leucopénie que l'on observe au moment de la défervescence ne peuvent-ils pas être expliqués comme une réaction de réac-

tivation et de mobilisation de ce système qui gouverne nos moyens de défense contre les agents microbiens et toxiques ?

La réaction tissulaire, à cellules argentiques, constatée par nous dans les lésions de la sclérose en plaque fait partie intégrante du système réticulo-endothélial. Dans l'édification même des plaques, quelle partie revient aux fibrilles de la mésoglie, à la réaction réticulo-endothéliale ? Et quels renseignements pouvons-nous en tirer pour fixer les bases d'un traitement médicamenteux ? Devra-t-on en fin de compte freiner ou restreindre cette hyperplasie ? Autant de problèmes que nous nous proposons d'étudier dans l'avenir. Dès maintenant, nous croyons pouvoir indiquer une nouvelle voie de recherches sur l'étiologie de la sclérose en plaques, perspective qui offre d'autant plus d'intérêt qu'elle promet d'apporter un support biologique à nos essais thérapeutiques.

VIII. — APPENDICE

1. La méthode de Steiner.

1. Laver les pièces à l'eau (2 à 5 h.). On utilisera des fragments fixés depuis longtemps au formol.

2. Couper à congélation, 60 microns.

3. Mettre les coupes dans l'eau bidistillée.

4. Laisser les coupes pendant la nuit dans l'alcool à 95° (Cela n'est pas indispensable, mais est préférable. Les coupes seront plus claires.

5. Mettre les coupes dans une solution alcoolique absolue de nitrate d'uranium à 1 %. Laisser les coupes dans cette solution une minute, au maximum deux minutes.

6. Transporter les coupes dans deux ou trois cristallisoirs à eau bidistillée chaude. Laisser les coupes dans le dernier cristallisoir une demi-heure, à la température de laboratoire.

7. Transporter les coupes en cristallisoir clos, contenant une solution alcoolique de mastic à 1 %. Laisser cinq minutes à température de laboratoire.

8. Laver à l'eau distillée. Des nuages blancs partent des coupes.

Les coupes sont transportées une à une de la solution de mastic dans l'eau. L'eau bidistillée est changée plusieurs fois, jusqu'au moment où il ne se forme plus de nuages blancs, ni de « crasse » métallique sur la surface du cristallisoir.

9. Les coupes sont transportées dans un cris-

tallisoir contenant une solution aqueuse de nitrate d'argent à 0,1 %. Placer le cristallisoir en pyrex sur le trépied couvert d'amiante. Le cristallisoir est échauffé jusqu'à l'apparition de bulles dans le fond, et l'apparition des vapeurs légères. Mettre assez de liquide pour que les coupes ne se touchent pas. Laisser refroidir le cristallisoir sur l'amiante pendant deux minutes.

10. Laver dans deux godets contenant de l'eau bidistillée chaude.

11. Répéter le septième temps.

12. Répéter le huitième temps.

13. Préparer extemporanément une solution aqueuse de pyrocatechine à 5 %. Ajouter quatre gouttes de solution alcoolique de mastic à 3 %, pour obtenir une légère opalescence. Cette solution est filtrée sur double filtre et chauffée jusqu'à ébullition. Mettre les coupes dans la solution et chauffer pendant 6 à 8 minutes.

14. Laver dans deux godets contenant de l'eau bidistillée chaude.

15. Deshydrater par les alcools croissants.

16. Eclaircir au xylol, monter au baume.

Recommandations complémentaires.

N'utiliser que de l'eau bidistillée. Laver baguettes et cristallisoirs à l'eau bidistillée ou à l'alcool absolu suivant le cas. Filtrer les solutions de mastic ou autres sur double filtre. Pour le mastic, on prépare d'abord une solution dans l'alcool à 95°; laisser, après agitation prolongée, les débris se déposer. Centrifugation, puis conservation dans une bouteille à bouchon en liège. Les dilutions sont ensuite faites à partir de cette solution mère. Filtrer

avant utilisation sur double filtre. Les solutions de nitrate d'uranium peuvent se garder intactes longtemps dans une bouteille opaque. N'employer que des substances chimiques de pureté absolue.

Steiner (40) décrit également une méthode modifiée qui permet l'abréviation des diverses étapes de coloration.

II. *Méthode d'Achucarro.*

Première variante de Rio-Hortega

(Technique de Guiraud)

1. Laver les pièces à l'eau (2 à 5 h.). On utilisera des fragments fixés depuis longtemps au formol.

2. Couper à congélation, 20 microns.

3. Mettre les coupes dans l'eau bidistillée.

4. Transporter les coupes dans un cristalliseur en pyrex contenant une solution de tanin pur à 3 % dans l'eau bidistillée. Chauffer pendant 5 minutes entre 50 et 55°. Remuer les coupes avec le thermomètre pendant le chauffage. Les coupes deviennent légèrement opaques et rigides.

5. Passage dans l'eau distillée ammoniacale (XX gouttes pour 100 cc.) jusqu'à ce qu'elles reprennent leur souplesse et transparence. Changer la solution si elle commence à se colorer après le passage de plusieurs coupes.

6. Passage des coupes dans la solution de Bielschowsky diluée. Nitrate d'argent à 10 % 15 cc., lessive de soude à 40 %, XX gouttes. Laver à l'eau distillée le précipité une dizaine de fois, jeter la dernière eau de lavage en conservant seulement le

précipité, ajouter 25 cc. d'eau distillée. Dissoudre le précipité avec de l'ammoniaque. Compléter à 75 cc. avec de l'eau bidistillée. Cette solution mère est diluée dix fois dans de l'eau distillée à mesure des besoins. Emplir trois cristallisoirs avec cette solution diluée. Dès que les coupes y sont plongées elles dégagent des nuages jaunes, les transporter immédiatement dans le cristallisoir suivant jusqu'à ce que le liquide reste parfaitement limpide. Remplacer la solution argentique diluée quand elle n'est pas limpide. Ne pas pousser trop loin la réduction (5 à 10 minutes). ; s'arrêter quand les coupes ont acquis une teinte jaune légèrement marron.

7. Laver largement à l'eau distillée.

8. Virage au chlorure d'or à 1/500 à la température de laboratoire ou à 37°. Ne pas exagérer le virage. Dans les meilleures préparations les noyaux ont une teinte brun chaud, tandis que les inclusions sont presque toutes d'un noir profond. Les gliofibrilles doivent être indiquées en brun clair et non fortement imprégnées en noir.

9. Passage à l'hyposulfite de soude à 5 % deux minutes.

10. Deshydrater par les alcools croissants.

11. Eclaircir au xylol, monter au baume.

CONCLUSIONS

1. Un court exposé des raisons d'ordre clinique, anatomo-pathologique et sérologique nous a semblé montrer l'impossibilité de tirer des faits actuellement connus des arguments catégoriques quant à la nature infectieuse de la sclérose en plaques. Le problème de son étiologie reste à l'ordre du jour.

En ce qui concerne l'expérimentation sur l'animal, les résultats positifs ont été très rares, à part quelques paralysies des pattes postérieures chez des chiens et des lapins. L'absence des vérifications histologiques ainsi que l'existence de manifestations semblables chez quelques animaux témoins, nous permet de dire que ces travaux n'ont pas contribué à l'élucidation du problème. Toutefois l'on ne peut trop s'en étonner. La paralysie générale, d'étiologie cependant connue et bien établie, n'a jamais pu être communiquée aux animaux.

2. Les travaux de Guiraud sur les inclusions intramacrogliques sont décrits en détail. Comme pour les recherches de Steiner *l'identification de ces formations demande beaucoup de soin et de patience* à cause de la rareté des foyers. Des recherches en série sont nécessaires pour préciser si ces inclusions sont constantes et spécifiques pour expliquer l'étiologie de la sclérose en plaques.

3. Les recherches des spirochètes par l'imprégnation à l'argent ont donné des résultats bien rares, sauf entre les mains de Steiner. Nos recherches personnelles n'ont montré de spirochètes typiques dans aucun des onze cas étudiés récemment. Cependant, dans cinq d'entre eux, des structures ressemblant à des spirochètes ont été remarquées, quoique en petit nombre. Dans un cas soumis à notre observation, au cours de cet été, après une étude minutieuse des diverses plaques, deux structures extracellulaires seulement ont été vues. Leur forme, ainsi que leur possible origine à partir de la cellule sous-jacente, est décrite. Ces formes spirochètoïdes sont rares et d'une grande variabilité. Des recherches entreprises sur un plus grand nombre de cas permettront sans doute un jour de déterminer leur importance réelle.

4. Les cellules à inclusions argentophiles sont décrites en détail. Ces cellules ont été trouvées avec une remarquable constance dans les cervaux de malades atteints de sclérose en plaques et de paralysie générale. Une étude approfondie, par des colorations diverses, démontre leur nature microgliale. La présence de cellules identiques dans le pourtour de lésions hémorragiques d'origine non infectieuse, nous permet de supposer qu'il n'y a pas seulement que les débris des spirochètes qui puissent donner naissance aux cellules chargées de granules argentophiles. La phagocytose des produits de désintégration hémoglobiniqes peut également leur donner naissance.

5. Le rôle du système réticulo-endothélial dans le système nerveux central est relevé par nous dans

la discussion, établissant un rapport qui reste à préciser entre les cellules argentiques et le système conjonctif. Cette conception nous a paru ouvrir la voie à de nouvelles possibilités dans l'ordre de la recherche biologique et de la thérapeutique.

Vu : *Le Doyen*,
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président*,
H. CLAUDE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. CRUVEILHIER. — Anat. pathol. *Paris*, 1835-42. 2 vol. (fol.).
2. CLAUDE (H.). — Myélite expérimentale subaiguë par intoxic. tétanique. (*Dans* : Arch. de physiol. normal et pathol., vol. 29, p. 843, 1897.)
3. PUTNAM, T.J., MC KENNA, J.B., MORRISON, L.R. — Histogenesis of experimental sclerotic plaques. (*Dans* : J. A. M. A., vol. 97, p. 1591, 1931.)
4. CONE, W., BARRERA, S.E. — The brain and the C.S.F. in acute aseptic cerebral embolism. (*Dans* : Arch. neurol. and psych., vol. 25, p. 523.)
5. FEUILLIE, E. et THIERS, J. — Production expérimentale de sclérose dans le syst. nerveux. (*Dans* : Rev. neurol., vol. 1, p. 606, 1926.)
6. BERTRAND, Ivan. — Les processus de désintégration nerveuse. *Paris*, Masson, 1923.
7. GRINKER, R.R., BASSOE, B. — Dissem. encephalomyelitis and its relation to other infections of C.N.S. (*Dans* : Arch. neurol. and psych. vol. 25, p. 723, 1931.)
8. PUTNAM, T.J. — Similarities between some forms of encephalomyelitis and M.S. (*Dans* : Arch. neurol. and psych., vol. 35, p. 1289, 1936.)
9. SACHS, H., STEINER, G. — Voir : Klin. Wochenschrift, vol. 48, p. 1714, 1934.
10. MERRITT, H.H. — Cerebro-spinal fluid in M.S. (*Dans* : Brain, vol. 57, p. 56, 1934.)
11. BULLOCK, W.E. — The experimental transmission of dissem. sclerosis to rabbits. (*Dans* : Lancet, p. 1185, 1913.)
12. KUHN, P., STEINER, G. — Voir : Med. Klinik, vol. 13, p. 1007, 1917.
13. SIMONS, A. — Voir : Neurol. Centralblatt, vol. 37, p. 129, 1918.
14. KALBERLAH, F. — Zur Aetiologie der M.S. (*Dans* : Deutsche med. Wochenschrift, vol. 47, p. 102, 1921.)
15. GYE, W.E. — Voir : Brain, vol. 44, p. 213, 1921.
16. ADAMS, D.K. — Voir : Brit. med. J., p. 841, 1921.
17. ADAMS, D.K., BLACKLOCK, W.S., McLUSKIE, J.A.W. — Voir : J. path. and bact., vol. 28, p. 115, 1925.
18. KAUFFMANN O. — Zur Aetiologie der M.S. (*Dans* : Arch. für Psych., vol. 82, p. 576, 1928.)

19. BIRLEY, J.L., DUDGEON, L.S.— *Voir* : Brain, vol.49, p.150, 1921.
20. DUDGEON et TEAGUE. — Proceedings of assoc. for research in nerv. and mental diseases, vol.2, p.13, 1921.
21. NOGUCHI. — *Voir* : J. A. M. A., vol.81, p.2100, 1923.
22. BARRÉ, J.A. — Sur l'étiologie de la sclérose en plaques. (*Dans* : Rev. neurol., vol.31, p.682, 1924.)
23. CLAUDÉ, H. — A propos de l'étiologie et de la pathogénie de la sclérose en plaques. (*Dans* : Rev. neurol., vol.31, p.781, 1924.)
24. PETTIT, A. — *Voir* : Bull. de l'Acad. de méd., vol.87, p.383, 1922.
25. COURNAND. — La sclérose en plaques aiguë. Thèse (Paris), 1930.
26. GÉRAUD, J. — La sclérose en plaques. Thèse (Toulouse), 1932.
27. HUDSON, N.P., GRINKER, R.R. — Negative results from transfer of material from acute M.S. to Macacus rhesus. (*Dans* : Arch. path., vol.16, p.373, 1933.)
28. CORNWALL, L. — Experimental production of M.S. (*Dans* : Arch. of neurol. and psych., vol.35, p.925, 1936.)
29. CHEVASSUT, K. — Etiology of dissem. sclerosis. (*Dans* : Lancet, vol.1, p.552, 1930.)
30. LEPINE et MOLLARET. — *Voir* : Rev. neurol., vol.1, p.476, 1931.
31. CARMICHAEL, F.A. — *Voir* : Proc. roy. soc. med. (section neurol.), vol.24, p.25, 1930.
32. SIEMERLING, E. — Spirochäten im Gehirn eines Falles von M.S. (*Dans* : Klin. Wochenschr., vol.12, p.273, 1918.)
33. MARINESCO, G. — *Voir* : Rev. neurol., vol.26, p.481, 1919.
34. BÜSCHER, J. — Spirochätenbefund bei M.S. (*Dans* : Arch. für Psych., vol.62, p.426, 1920.)
35. SPEER, E. — Spirochätenfund im menschlichen Zentralnervensystem bei M.S. (*Dans* : Münch.med.Wochenschr. vol.14, p.425, 1921.)
36. GUIRAUD, P. — Inclusions intra-macrogliques dans la sclérose en plaques. (*Dans* : Encéphale, vol. 29, p. 676, 1934.) *Voir aussi* : vol. 26, p. 349, 1931.
37. STEINER, G. — Spirochäten im menschlichen Gehirn bei M.S. (*Dans* : Nervenarzt, vol.1, p.457, 1928.)
38. STEINER, G. — Krankheitserreger und Gewebbefund bei M.S. Berlin, J. Springer, 1931.
39. STEINER, G. — Neues zur Aetiologie der M.S. (*Dans* : Nervenarzt, p.281, 1932.)
40. STEINER, G. — Zur Aetiologie und Pathogenese der M.S. (*Dans* : Nervenarzt, p.112, 1936.)

41. NISHII, R. — Untersuchungen über das Vorkommen von Spirocheten und « minute bodies » bei der M.S. (*Dans : Arb. neurol. Inst. Wien, vol. 31, p. 153, 1929.*)
42. SCHEINKER (bei E. STENGEL). — *Voir : Zeitschr. für Neurol., vol. 122, p. 800, 1929.*)
43. MÜLLER. — *Voir : Klin. Wochenschr., vol. 21, p. 1007.*
44. SCHUSTER, J. — Zur Frage der M.S. (*Dans : Arch. für Psych., vol. 92, p. 625, 1931.*)
45. BENOIT, W. — Zur Frage der diffusen Sklerose. (*Dans : Zeitschr. für Neurol., vol. 140, p. 517, 1932.*)
46. ROGERS, Helen J. — The question of silver cells as proof of the spirochetal theory of dissem. sclerosis. (*Dans : J. of neurol. and psychopathol., vol. 13, p. 50, 1932-33.*)
47. STEVENSON, G.S. — Spirochete stain in M.S. (*Dans : Arch. neurol. and psych., vol. 9, p. 80, 1923.*)
48. SYMONDS, C.P. — The pathol. anat. of dissem. sclerosis. (*Dans : Brain, vol. 47, p. 36, 1924.*)
49. LUTHY, F. — Zur Frage der Spirochätenbefunde bei M.S. (*Dans : Zeitschr. für Neurol. und Psych., vol. 128, p. 291, 1930.*)
50. KOPELOFF, N., BLACKMAN, N. — Spirochaetal findings in the brains of paretics treated with malaria. (*Dans : Am. J. of psych., vol. 13, p. 21, 1933.*)
51. PUTNAM, J.T. — Evidences of vascular occlusions in M.S. (*Dans : Arch. neurol. and psych. (sous presse).*)
52. ALEXANDER, L. et MYERSON, A. — The mineral content of various cerebral lesions as demonstrated by the micro-incineration method. (*Dans : Arch. neurol. and psych. (sous presse).*)
53. HORTEGA et DE ASUA, J. — Die Microglie und das R.E.S. (*Dans : Zeitschr. für Neurol., p. 354, 1927.*)
54. KUBIE, L.S. — A study of the perivascular tissüs of C.N.S. with the supra-vital technic. (*Dans : J. exp. med., vol. 46, p. 615, 1927.*)
55. HUECK, W. — Handbuch der allgem. Pathologie, vol. 3, p. 98, 1921.
56. DE ASUA et KUHN. — Salvarsan et S.R.E. (*Dans : C.R. Soc. biol., t. II, p. 242, 1414, 1928.*)
57. DAVIDSON, G.H. — The mechanism of malaria cure in G.P. (*Dans : J. of nerv. and mental diseases, p. 46, 1936.*)
58. MIDY, R.H. — Le conjonctif histiocytaire. Paris, Masson, 1936.

TABLE D'AUTEURS

- Achucarro (Méthode) 24, 54.
 Adams 17, 18.
 Alexander 37.
 Barré 18.
 Barrera 13.
 Bassoe 14.
 Benoit 31.
 Bertrand 14.
 Bessue 14.
 Birley 18.
 Blacklock 18.
 Blackman 33.
 Bullock 17.
 Voir aussi : Gye.
 Büscher 22.
 Charcot 9.
 Chevassut 20.
 Claude 13, 18, 23.
 Cone 13.
 Carmichal 20.
 Cornwall 19, 20.
 Cournand 19.
 Cruveilhier 9.
 Davidson 50.
 De Asua 49.
 Dudgeon 18.
 Feuillie 13.
 Géraud 19.
 Grinker 14, 19.
 Guillaïn 9, 15.
 Guiraud 10, 24, 44, 54.
 Gye 17.
 Voir aussi : Bullock.
 Hortega 46.
 Hueck 49.
 Hudson 19.
 Jahnel 26.
 Kalberlah 17.
 Kauffmann 18, 23.
 Kopeloff 33.
 Kubie 47.
 Kuhn 17, 22.
 Lepine 20.
 Luthy 32.
 Mc Kenna 13.
 Mcluskie 18.
 Marie (Voir Pierre Marie).
 Marinesco 22.
 Merritt 15.
 Midy 50.
 Mollaret 20.
 Morrison 13.
 Müller 31.
 Myerson 37.
 Nishii 31.
 Noguchi 10, 18, 23.
 Pettit 19, 22.
 Pierre Marie 11.
 Putnam 13, 14, 36.
 Raskin 41, 42.
 Roqkitansky 9.
 Rogers 31.
 Sachs 15.
 Schneinker 31.
 Schuster 31.
 Siemerling 22.
 Simons 17.
 Speer 22, 32.
 Steiner, 15, 17, 22, 28, 32.
 (Méthode), 26, 27, 33, 37,
 42, 43, 52.
 Stevenson 32.
 Symonds 32.
 Teague 18, 19.
 Thiers 13.
 Stengel 31.

